ITEM 129 : TROUBLES COGNITIFS DU SUJET AGE

- **Démence** =
. **Altération durable d'une ou plusieurs fonctions cognitives** (mémoire, attention, langage, gnosie, praxie, raisonnement, jugement…) et/ou **comportementales** (personnalité, affects, régulation des conduites sociales…)
. Entraînant une **altération de l'autonomie dans la vie quotidienne**
- **Déficit des fonctions cognitives acquis, global** et **chronique** chez une personne ayant un état de conscience normal
- Gradation de la sévérité selon son **retentissement dans la vie quotidienne** : légère, modérée ou sévère

Diagnostic	Circonstances de découverte	- **Plaintes concernant la mémoire**, venant du patient ou de l'entourage - **Dépression** - **Troubles du comportement** - **Perte d'indépendance fonctionnelle** - **Chutes** répétées - **Amaigrissement** ou **dénutrition** - **Examen des fonctions cognitives** à titre systématique chez le patient âgé
	Critères de diagnostic	**A. Présence simultanée de ces deux critères** - Altération durable d'une ou plusieurs fonctions cognitives : mémoire, attention, langage, gnosies, praxies, raisonnement, jugement, et/ou comportementales : personnalité, affects, régulation des conduites sociales. - Altération de l'autonomie dans la vie quotidienne. **B. Diagnostics à éliminer :** - Troubles neurologiques aigus : AVC, syndrome de Korsakoff, méningite/encéphalite... - Etat confusionnel : début brusque, atteinte globale des fonctions cognitives, troubles de vigilance
	Détection en soin primaire	- **MMSE** : 18 questions, score de 0 à 30, normalement > 27, anormal si < **24** → l'interprétation dépend de l'âge et du niveau d'éducation du patient - Autres tests d'évaluation cognitive : **test de l'horloge, test Codex** (test avec 3 mot couplé à un test de l'horloge), **MIS** (*Memory Impairment Screen*), **test des 5 mots** → Adresser le patient à un spécialiste en cas de test anormal.
	Evaluation en centre spécialisé	**Consultation « mémoire »** : **médecins spécialistes** (neurologues, gériatres) et **neuropsychologues** - Evaluation détaillée des fonctions cognitives par le neuropsychologue - Enquête étiologique basée sur l'examen clinique, l'imagerie cérébrale et la biologie
	Bilan étiologique	- Clinique : mode d'installation des troubles, mode évolutif, symptômes associés, examen clinique - Imagerie cérébrale : **IRM cérébrale**, ou **scanner cérébral** à défaut - **Bilan biologique** : **NFS**, **glycémie**, **iono**, **calcémie**, **albuminémie**, **TSH**, **bilan rénal**, **CRP/VS** ± selon contexte : **dosage B12/B9, bilan hépatique, sérologie syphilis, VIH, Lyme**… - **Evaluation neuropsychologique** - Autres en 2nd intention : **EEG, imagerie cérébrale isotopique (TEMP, TEP), marqueurs du LCR…**
Diagnostic différentiel	**Confusion mentale**	= Mode d'installation brutale, troubles de la vigilance associés : peut être un mode de découverte d'une démence → Recherche d'une démence à distance (6 mois) par un bilan neuropsychologique
	Plainte mnésique avec évaluation cognitive normale	- **Troubles anxieux** et/ou **dépression** : réévaluer après **3 mois** de traitement antidépresseur - **Insomnie** - **Syndrome d'apnée du sommeil** - Cause iatrogène : **psychotrope, sédatif, anticholinergique**
	Déficit cognitif sans critères de démence	- **Déclin cognitif léger (MCI)** → 1/3 d'évolution vers une maladie d'Alzheimer
Cause	Maladie neuro-dégénérative (70-90%)	= Perte lente inexorable des cellules nerveuses, de causes multiples (principalement par protéinopathie), à distinguer du vieillissement cérébral normal - Principalement **maladie d'Alzheimer** (> **70%** des cas)
	Autres mécanismes	- **Carentiel** - **Métabolique** - **Vasculaire** - **Inflammatoire** - **Tumoral** - **Infectieux** - **Toxique** - **Traumatique…**

MALADIE D'ALZHEIMER

= 1ère cause de démence = 1 million de personnes en France : prévalence en augmentation, morbidité majeure, coût élevé

Physiopath

- Accumulation anormale de **protéines β-amyloïdes** en amas extracellulaires (**plaques amyloïdes = plaques séniles**) : surtout dans les **cortex cérébraux associatifs** (**préfrontaux, pariétaux** et **temporaux**), épargnant relativement le cortex visuel primaire (lobes occipitaux) et le cortex moteur (frontal ascendante)
- Accumulation anormale dans les prolongements neuronaux de **protéines TAU hyper-phosphorylées**, formant les **dégénérescences neurofibrillaires** : surtout dans les régions temporales internes, en particulier **l'hippocampe**
- **Perte des neurones** touchés par la dégénérescence neurofibrillaire → **atrophie des régions affectées**
- **Maladie d'Alzheimer familiale** : mutation du **gène de la préséniline 1 ou 2**, ou du **gène APP**

FdR

Les FDR ne sont pas identifiés dans leur ensemble. Retenir ceux en gras dans le tableau suivant :

FdR connus	FdR probables	Facteurs protecteurs
- Age avancé : augmentation exponentielle de la prévalence à partir 70 ans **- Bas niveau d'éducation** - **Susceptibilité génétique : antécédents familiaux, allèle ε4 du polymorphisme de l'apolipoprotéine E**	- Sexe féminin **- FDR cardiovasculaires** - Traumatisme crânien	- Activité physique - Haut niveau d'éducation - Activités mentales et sociales - Consommation modérée d'alcool - Régime méditerranéen - Traitement de l'HTA

Diagnostic

= Système de dépistage organisé dans les **centres de consultation Mémoires**, intégrés aux **Centres de mémoires de référence et de recherche (CMRR)**
- **Diagnostic pré-mortem** = diagnostic de probabilité → seul le diagnostic post-mortem est un diagnostic de certitude
- 5 arguments :
. Arguments positifs **cliniques** : profil des troubles cognitifs
. Arguments de **neuro-imagerie** positifs (atrophie hippocampique) et négatifs (absence de lésion autre)
. Arguments négatifs par la pratique d'un **bilan biologique plasmatique**
. ± Arguments positifs **d'imagerie métabolique**
. ± Arguments positifs par **détection des biomarqueurs de la pathologie d'Alzheimer**
- 6e argument = **diagnostic génétique moléculaire** : dans les très rares cas de formes génétiques (< 1%), due à une mutation monogénique, autosomique dominante → à évoquer devant des atcds de démence du sujet jeune < 60 ans
→ En majorité, l'association d'arguments cliniques et d'imagerie cérébrale suffit pour un diagnostic de haute probabilité

C

Phase pré-démentielle

= **Trouble de la consolidation en mémoire épisodique**, par atteinte des régions temporales internes (hippocampe et cortex adjacent)
- **Plainte mnésique** : oubli à mesure, témoignant de l'incapacité à former un souvenir durable à partir d'un événement vécu (consolidation), minimisé par le patient (anosognosie)
- **Test des 5 mots** : incapacité à donner les 5 mots après un délai de quelques minutes, non amélioré par l'indiçage (mots non enregistrés)
- **Bilan neuropsychologique** (test de mémoire type rappel libre/rappel indicé à 16 items) : effondrement des capacités à rappeler les informations, non significativement amélioré par les indices de catégorie taxonomique, avec intrusions de mots n'appartenant pas à la liste

DD

= Troubles pseudo-amnésiques secondaire aux **troubles de l'attention** ou des **fonctions exécutives** : **dépression, trouble du sommeil, anxiété, prise de psychotropes excessive**…
- Difficultés à restituer les mots significativement aidé par l'indiçage

Phase démentielle

- **Autonomie significativement altérée** pour les gestes de la vie quotidienne
- **Trouble de l'orientation** : **temporelle** puis **spatiale**
- **Atteinte des fonctions instrumentales** (**aphaso-apraxo-agnosie**, avec apraxie **constructive** puis **idéatoire**) et des **fonctions exécutives**

Phase avancée

= **Démence sévère** : perte d'autonomie totale, survient en moyenne **7-8 ans** après les 1ers signes
- **Troubles de l'ensemble des fonctions cognitives** (jusqu'à la non-reconnaissance des proches)
- **Troubles du comportement** : **agitation, apathie, hallucinations, déambulation, troubles du sommeil et de l'appétit, trouble du contrôle sphinctérien**
- Autres signes : - **Epilepsie partielle ou généralisée, myoclonies**
- **Trouble de la marche/posture** avec **chutes**

<table>
<tr><td rowspan="6">Diagnostic</td><td rowspan="6">PC</td><td colspan="2">➞ Diagnostic incertain si : début brutal, déficit neurologique focalisé, épilepsie/trouble de marche précoce</td></tr>
<tr><td>Imagerie cérébrale</td><td>➞ La pratique d’une IRM cérébrale est indispensable au diagnostic de maladie d’Alzheimer : élimine un processus expansif intracrânien ou une hydrocéphalie, détecte les lésions vasculaires, évalue visuellement l’atrophie des hippocampes
- Séquences : T2, T2 FLAIR, T2*, T1 coronale avec plan de coupe passant par l’hippocampe
- Signes positifs : atrophie hippocampique et cérébrale bilatérale et symétrique
- Echelle de Scheltens : graduée de 0 à 4. 0 : Pas d'atrophie ; 1 : Atrophie possible ; 2 : Atrophie discrète ; 3 : Atrophie modérée ; 4 : Atrophie sévère.</td></tr>
<tr><td>Bilan biologique</td><td>- Bilan minimal : NFS, CRP, iono, créat, calcémie avec albuminémie, TSH, glycémie à jeun
± Selon le contexte : dosage B12/folates, sérologie syphilis, sérologie Lyme, sérologie VIH</td></tr>
<tr><td>Bio-marqueurs</td><td>= Dosage dans le LCS du taux de protéine β-amyloïde (Aβ42) et Tau hyperphosphorylé (Tau-p) : typiquement diminution massive d’ Aβ42 et augmentation de Tau-p</td></tr>
<tr><td>Imagerie métabolique</td><td>= Scintigraphie de perfusion (à l’HMPAO) ou PET au 18FDG: hypoperfusion ou hypométabolisme des régions corticales associatives et temporales internes</td></tr>
<tr><td colspan="2">➞ En pratique : le diagnostic se fait par l’évaluation neuropsychologique, l’IRM cérébrale et le bilan biologique plasmatique
➞ La ponction lombaire et la scintigraphie étant réservées aux formes de diagnostic difficile</td></tr>
<tr><td rowspan="5">TTT</td><td colspan="3">➞ Traitement purement symptomatique, peu efficace</td></tr>
<tr><td rowspan="3">TTT médicamenteux</td><td rowspan="2">TTT des troubles cognitifs</td><td>Anticholinestérasique central</td><td>= Inhibiteurs de l’acétylcholinestérase (IACE) :
- Donépézil (Aricept®) par voie orale
- Rivastigmine (Exelon®) par voie orale ou en patch
- Galantamine (Reminyl®) par voie orale</td></tr>
<tr><td>Antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate</td><td>- Mémantine (Ebixa®) par voie orale en cas de démence sévère</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Indications :
. Démence légère (MMS > 20) ou modérément sévère (MMS = 10 à 20) : IACE
. Démence sévère (MMS < 10) : mémantine
- Réévaluation tous les 6 mois, poursuite du traitement sur décision pluridisciplinaire après 1 an
- EI (anticholinestérasiques) :
. Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, perte de poids
. Crampes musculaires, fasciculation
. Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ➞ ECG avant initiation, arrêt si trouble de conduction
- Initiation faite obligatoirement par un neurologue, un psychiatre ou un gériatre
- Efficacité : amélioration légère du déclin cognitif et des troubles comportementaux
➞ Depuis 2018, ces traitements ne font plus partie des stratégies thérapeutiques recommandées et ne sont plus remboursés (service médical rendu insuffisant). Ils peuvent cependant toujours être prescrits selon les mêmes indications.</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Limitation/arrêt des traitements aggravant les troubles cognitifs : psychotrope, anticholinergique…
- Neuroleptique en cas de troubles comportementaux : à éviter, sinon privilégier un neuroleptique atypique (clozapine, olanzapine, rispéridone) pour ne pas aggraver les troubles cognitifs</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mesures associées</td><td colspan="2">= Eviter le retrait social et l’absence de stimulation physique et cognitive, soutien des familles
- Hygiène de vie : activité physique quotidienne, sorties quotidiennes
- Prise en charge des facteurs aggravant curables : anémie, insuffisance cardiaque, insuffisance antéhypophysaire, médicament psychotrope, déficits sensoriels, hématome sous-dural…
- Thérapies non médicamenteuses : groupes de stimulation de la mémoire, orthophonie, ateliers d’art-thérapie, stimulation multisensorielle, thérapie assistée par des animaux de compagnie…
- Surveillance accrue de l’état nutritionnel à la phase de démence sévère (oubli des repas)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Sécurité et protection du malade</td><td colspan="2">- Risques liés à l’environnement : limiter les accidents domestiques
- Capacités du patient dans la bonne gestion des médicaments, administrative et financière
- Conduite automobile déconseillée
- Etat de santé physique et psychologique de l’aidant
- Mesure de protection médico-légale si nécessaire : mandat de protection future (au stade léger ou modéré), sauvegarde de justice, tutelle</td></tr>
</table>

Santé publique	Compensation du handicap	- **Aides humaines et intervention de tiers** : aide à domicile (auxiliaire de vie, aide-soignant), soutien psychologique des aidants, centres d'accueil de jour (médicalisé) ou centres d'activités (non médicalisés), séances d'orthophonie avec stimulation des fonctions cognitives - **Aides financières** : PEC 100% (**ALD n°15**), **APA** - **Institutionnalisation** quand le maintien à domicile est difficile : EHPAD ou service long séjour
	Aide spécifique	- **Gestionnaire de cas**, **MAIA** (**Maison pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer**) = seulement pour les cas difficiles : évaluation de la situation médico-sociale du patient et de son entourage afin **d'orienter le patient** selon ses besoins et d'essayer de le **maintenir à domicile**
	Plan Alzheimer	= Plan de santé publique depuis **2001** : - Soutien à la **recherche** clinique et fondamentale - Amélioration de l'organisation des **consultations mémoire** et de l'accès au diagnostic et aux soins - Développement de **systèmes d'aides pour les malades au domicile et leurs aidants** - Création de **structures de répit** et **d'unités spécifiques en institution** - Elaboration de **guides de bonne pratique clinique**

AUTRES DEMENCES DEGENERATIVES

Causes

Dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT)

= **Maladie de Pick** : **démence** par **troubles comportementaux**
- Apparition insidieuse entre 50 et 60 ans (**10 ans** avant la maladie d'Alzheimer)
- **Maladie héréditaire** dans **25 à 30%** des cas = mutation du gène codant la **protéine TAU, mutation** de la **progranuline, mutation C9ORF72.**

C

Forme frontale

= Syndrome frontal : forme la plus fréquente
- **Perte des convenances sociales** : familiarité excessive, impudeur, comportement…
- **Trouble du contrôle des conduites personnelles** : alimentation, hygiène corporelle, urinaire…
- **Perte d'intérêt pour les autres** : baisse de l'empathie, indifférence affective
- Difficulté par le patient à percevoir et analyser ses symptômes : **anosognosie**
- **Apathie** : diminution spontanée de l'initiative et des comportements volontaires

Forme temporale

= Aphasie primaire progressive (autre mode de début possible) :
- **Réduction progressive du langage**
- **Stéréotypies verbales, palilalies, écholalies, persévérations**

Signes associés

Préservation de l'orientation temporo-spatiale et des praxies
- Signes physiques :
  . **Réflexes archaïques** précoces
  . **Troubles sphinctériens** précoces
  . H**ypotension** et **variations tensionnelles**

PC

- **IRM cérébrale** : atrophie du cortex frontal et du tissu sous-cortical entraînant un aspect « ballonisé » des cornes ventriculaires frontales
- Autres examens (éliminant une autre cause) : **PL, scintigraphie de perfusion, bilan biologique**

TTT

- **Anticholinestérasiques** proscrits : peut aggraver l'état de certains patients
- Absence de traitement spécifique à ce jour

Démence à corps de Lewys

= Anomalies pathologiques identiques à la maladie de Parkinson (**synucléopathie**), mais siégeant principalement dans les régions associatives du cortex cérébral au lieu des noyaux gris centraux

C

= Présentation clinique initiale identique à une maladie d'Alzheimer ou de Parkinson :
- **Syndrome parkinsonien akinéto-rigide**
- **Troubles cognitifs** avec fluctuations majeurs
- Signes associés :
  . **Hallucinations visuelles ou auditives précoce**, **cauchemars**
  . **Troubles psychiatriques** (**dépression, troubles psychotiques**)
- **Hypersensibilité aux neuroleptiques** : aggravation du syndrome extrapyramidal et de l'état cognitif dès l'instauration de neuroleptiques

PC

- DAT-scan (marqueurs des récepteurs dopaminergiques)

TTT

= Mixte entre les thérapeutiques des maladies d'Alzheimer et Parkinson : **anticholinestérasique** (rivastigmine), **L-DOPA, clozapine** si troubles psychiatriques

- **Maladie de Huntington**
- **Démence cortico-basale**
- **Paralysie supra-nucléaire progressive**
- **Sclérose en plaque**

<table>
<tr><th colspan="4">DEMENCE SECONDAIRE</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Démence secondaire</td><td rowspan="3">Démence vasculaire</td><td colspan="2">= Lésions vasculaires par atteinte des petites artères, principalement favorisée par l'HTA ou le diabète : 2e cause de démence, isolée ou aggravant une maladie d'Alzheimer (démence mixte)
- Début souvent brutal avec aggravation par à-coups
- Troubles cognitifs : ralentissement idéatoire, troubles des fonctions exécutives, déficit mnésique avec troubles du rappel améliorés par l'indiçage (plainte mnésique moins sévère)
- Signes de focalisation précoces : signes moteurs et sensitifs, hémianopsie, syndrome pyramidal
- Syndrome pseudo-bulbaire : dysarthrie, dysphagie, rires/pleurs spasmodiques
- Troubles de la marche</td></tr>
<tr><td>PC</td><td>- IRM cérébrale : infarctus cérébraux, micro-lacunes disséminées des noyaux gris centraux, lésions étendues de la substance blanche périventriculaire (leucoaraïose), séquelles d'hémorragies</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>- PEC des FdRCV
± Anticholinestérasiques si démence mixte (galantamine)</td></tr>
<tr><td>Autres causes vasculaires</td><td colspan="2">- Hématomes intracérébraux multiples : angiopathie amyloïde…
- Encéphalopathie de Binswanger : lésion étendue de la substance blanche périventriculaire (leucoaraïose) chez un sujet hypertendu</td></tr>
<tr><td>Autres causes</td><td colspan="2">- Hypothyroïdie
- Trouble hydroélectrolytique chronique : hyponatrémie, hypo/hypercalcémie, hypoglycémie
- Carence en vitamine B12 ou en folates
- Infectieuse : syphilis, VIH avancé, LEMP, maladie de Whipple
- Hydrocéphalie à pression normale
- Hématome sous-dural chronique
- Tumeurs cérébrales : méningiome frontal…
- Auto-immune : neuro-lupus, neurosarcoïdose</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Encéphalopathie subaiguë</td><td colspan="3">→ A évoquer en cas de démence évoluant rapidement < 1 an</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Encéphalite limbique paranéoplasique à Ac anti-Hu
- Encéphalite auto-immune à Ac anti-R-NMDA : sujet jeune, Ac anti-R-NMDA dans le LCR</td></tr>
</table>